



Jordan And Hamburg
F-8070
101727,167

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 27 572.2

Anmeldetag: 30. Mai 2001

Anmelder/Inhaber: PathoArray GmbH, 10117 Berlin/DE

Erstanmelder: Dr. med. Thomas Häupl,
15537 Erkner/DE; Dr. rer. nat. Ute Ungethüm,
10115 Berlin/DE; Dr. rer. nat. Stefan Bläß,
12107 Berlin/DE.

Bezeichnung: Werkzeuge zur Diagnostik, molekularen Definition
und Therapieentwicklung chronischer entzündlicher
Gelenkerkrankungen

IPC: C 12 Q, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallmaier

Werkzeuge zur Diagnostik, molekularen Definition und Therapieentwicklung chronischer entzündlicher Gelenkerkrankungen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Werkzeuge zur Diagnostik, molekularen Definition und Therapieentwicklung chronischer entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen auf der Grundlage von Genomdaten (Genomics), Proteomdaten (Proteomics) und Immunomdaten (Immunomics) in der Analyse und Therapieentwicklung bei chronischen Gelenkerkrankungen. Die Erfindung beruht auf der Verwendung von Gensequenzen, abgeleiteten mRNAs und abgeleiteten Proteinen für die Charakterisierung von Gelenkerkrankungen, Entwicklung ätiologisch bedeutsamer Pathogenitätsprinzipien bei den bislang ungeklärten chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen und den Aufbau von Interpretationsalgorithmen zur Klassifikation, Prognosebeurteilung und Therapieoptimierung dieser Gelenkerkrankungen. Ferner lassen sich neue Therapiestrategien und Angriffspunkte für Medikamente ableiten.

Chronisch entzündliche Gelenkerkrankungen sind ätiologisch nicht geklärt. Die rheumatoide Arthritis ist der klassische Vertreter dieser Erkrankungen. Wesentliche Krankheitsabläufe finden in der entzündlich veränderten Synovialmembran statt und führen zur chronischen Gelenkschädigung. Es werden Fehlregulationen in der Entzündungskaskade als hauptverantwortliche Pathomechanismen diskutiert. Ferner werden Autoimmunreaktionen beschrieben, die eine Beteiligung des spezifischen humoralen und zellulären Immunsystems am Krankheitsprozeß nahelegen. Die entzündlichen Gelenkerkrankungen sind neben der vorwiegenden Gelenkschädigung aber auch systemische Erkrankungen, bei denen zahlreiche Veränderungen im Blut beobachtet werden sowie weitere Organmanifestationen auftreten können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, chronisch entzündliche Gelenkerkrankungen besser erkennbar und behandelbar zu machen. Die Aufgabe wurde durch die Bereitstellung von Werkzeugen zur Diagnostik, molekularen Definition und Therapieentwicklung chronischer entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen gelöst. Die erfindungsgemäßen Werkzeuge zur Erkennung und Behandlung entzündlicher Erkrankungen beim Menschen beruhen auf der Verwendung der Sequenzen einzelner Gene, einer Auswahl von Genen oder aller Gene, die in der Tabelle 1 genannt sind sowie der Gene, die für die Proteine, die in der Tabelle 2 genannt sind, codieren.

Es wurde das Synovialgewebe analysiert hinsichtlich der Genexpression mittels DNA-Chip und semiquantitativer PCR (real-time PCR) und Vergleiche zwischen Geweben bei verschiedenen Gelenkerkrankungen und Normalgeweben vorgenommen. Es wurden differentielle Genexpressionsanalysen mittels subtraktiver Methoden wie der "representational difference analysis" durchgeführt. Ferner wurden Gewebe histologisch charakterisiert und entsprechend der histologischen Einteilung in ihrem differentiellen Genexpressionsmuster verglichen. Es wurden die nachfolgend unter 4. aufgeführten Gene als bedeutsam für die Charakterisierung von chronischen Gelenkerkrankungen gefunden:

Die Erfindung eignet sich zur Entwicklung biologisch wirksamer Medikamente (Biological/s) unter Verwendung von Genen, Gensequenzen, Regulation von Genen oder Gensequenzen,

oder unter Verwendung von Proteinen, Proteinsequenzen, Fusionsproteinen nach Ansprüchen 1-3, 8-11, oder unter Verwendung von Antikörpern oder autoreaktiven T-Zellen nach Ansprüchen 13-15.

Zusammenstellung der Gene

Tabelle 1:

Gene	Acc.-Number
Ig rearranged κ chain (VJ regions)	M29469
Ig λ -chain (const. region)	X57809
natural killer cell receptor p58	AJ000542
cytokine receptor EBI 3	L08187
Adducin 1 α	X58141
elongation factor 2	M19997
ribosomal protein L19	X63527
L1 element	U93569
HLA DRB1	X88971
Annexin II	NM004039
Gp36	U10362
integral membrane protein E16	M80244
II56KD	M24594
fibulin 1 isoform D - precursor	U01244
collagen I α 1	XM012651
collagen III α 1	X15332
fibronectin	X02761
Annexin II	NM004039
fibronectin	X02761
Cathepsin K	NM000396
Cathepsin B	NM001908
Nebulin	X58122
Myoglobin	NM005368
α Actin	AF182035
myosin light chain	AF182035
TIMP-3	NM000362
megakaryocyte stimulating factor	U070136
ribosomal protein S13	L01124
glutathion peroxidase 3	NM002084

Gene	Acc.-Number
c-myc	X54629
mitochondrial mRNA	X62996
Cathepsin B	L16510
IGFB5	M65062
IL1B	M15330
Mac2	L13210
MSF	U070136
Stromelysin-MMP3	X05232
TNF α	M10988
VDUP1	NM006472
BMP4	M22490
SDF1	NM0006091
MMP1	X0523
CXC	AF005058
GKLF	AF105036
BIP	AF216292
HDCMB07P/PCM-1	AF068293
HNRNP GP43	AL034397
SEMA5A	NM003966
SLC	NM002989
TSG6	M31164
EMP3	X94771
PMP22	X65968
CORO1A/ p57	U34690
KIAA0618	AB014518
EBI1/CCR7	L31581
SEMA3C	AB000220
IG-ALPHA2-C REGION	AA806239
TGF β -BP4	NM 003573
AK1	AB021871
GADD45B/MYD118	NM015675
Mysin light polypeptid2	NM007016

Gene	Acc.-Number
P4HB Prolyl 4- hydroxylase	M22806
Integrin alpha 5 subunit	X06256
GOS3	L49169
Ferritin L	Y09188
pHL-1 gene	X54629
EBI1-CCR7	L31584
SEMA5A	U52840
OSTP (Osteopontin)	M83248
SCYA21	AB002409
Histon H1 family	X03473
TRE-2	X63596
Metallomethionein	NM 002450
GOS 24 /Zinkfingerprotein	M92843
EGR1	R75775
TGF β -induc early growth response 2	AA427597
Jun B	NM002229
latent transforming growth factor beta binding prot. LTBP4	XM 008868
Clustrin / SP40	X14723
CSNK1A1	AF218004
SCYA3 (MIP α) /GOS19	X03754
ICAP-1A	AI 799757
EBI1-Ligand chemokine	AB000887
RANTES (T cell)	M21121
MB-1 gene (CD79a-B cell)	U05259
Ig heavy chain variable region	U80114
chemokine alpha 3 (CKA3)	U81234
IL2 rec gamma chain	D11086
LPAP gene	X97267
T lymphocyte specific protein kinase p56lck	U23852
Hypothetical protein	AA522530
CA12	AF037335
RETL 2	U97145

030-05-01

Gene	Acc.-Number
CD3-Ag	AA919102
CD27 (T cell activ. gene)	M63928
OBF-1	Z49194
GABBR1	AL031983
AREB6	D15050
Ig lambda chain V-J-C region	X92997
Metallothionein (MT1G)	J03910
T-Zell Rez. zeta chain	J04132
TGase	M55153
T cell rec alpha chain	M12959
osteopontin	J04765
Calcium activated potassium channel (KCNN3)	AF031815
EBI1 exon 3	L31584
melanom stim activity (MGSA)	X54489
IL7R	AF043129
TCF-1	X59871
Glial derived nexin precursor	A1743134
disintringin protease	Y13323
pim 2 protooncogene	U77735
chitinase	U58515
serin protease like mRNA	M17016
HLA-D II beta chain	X03066
CD 19 (B cell)	M28170
Rad RNA	L24564
MAO A	M68840
TIMP-4	U76456
Angiotensin II rec type 1b	D13814
IMAGE 745750	AA420624
desmine gene	M63391
HSP 70 B	X51757
titin	X69490
breast carcinoma fatty acid synthetase	U29344

Gene	Acc.-Number
leukemia zink finger PLZF	AF0605668
actvating trancription factor ATF3	L19871
Apolipoprotein D	J02611
ADH 1 gamma (ADH3)	M12272
l glycerol-3-phosphat e-NAD oxioeductase	L34041
EDN1	J05008
PCK1	L12760
vascular endothial growth factor	M63978
human histone H1	X03473
Transferrin	S95936
DBY altern transcript 2	AF 000984
Procarboxypeptidase B	M81057
FKBP54	U42031
GLC1A	Z97171
Myoglobin exon 1	X00371
Elongation factor 1 alpha 2	X70940
Breast epithilium brush-1. tumor	S69790
DRAP1	U41843
FRAP1	AL049653
IMAGE 249058	AW006742
Testilur inhibin beta subunit/TGFB family	M31682
C97A-12	AF009767
TNF alpha	X02910
INSP3KN	Y11999
KIAA0935	AB023152
MAGP-2	U37283
Myosinlight chain 3	X05451
FEN1	AC004770
Retina cDNA	W26480
Adrenomedullin precursor	D14874
ARH6	M12174
Gadd45	M60974

Gene	Acc.-Number
Protein tyrosinphosphatase	U27193
TLS/CHOP	S62138
Fra-2	X16706
Calretinin	X56667
IMAGE 15941	H15814
BCR	U07000
MAFF	AL021977
cornified envelope precursor	AF 001691
CDO-1	U80055
SPI-B	X66079

Zusammenstellung der Proteine

Tabelle 2:

BiP, Heavy Chain Binding Protein

Citrullinierte Peptide

Sa Antigen

RA33 / hnRNP A2, heterogenous ribonucleoprotein particle

Calpastatin

Calreticulin

p205

Fiaggrin

DnaJ

IgG, Immunoglobulin G

Hsp60, Heatshock Protein 60

EBNA-1, Epstein Barr Virus Nuclear Antigen-1

IR-3, Internal Repeat Region (in EBNA-1 u.a. Proteinen)

HC gp39, Human Cartilage Glycoprotein 39

Typ II Collagen

CH65, Chondrocyte Antigen 65

RA-A47, Arthritis-related antigen, Colligin-2 Genprodukt

Hsp47, Heatshock Protein 47

YKL-39, human cartilage-related protein

Aldolase A

Cartilage Link Protein

MMP-19, Matrix Metalloproteinase-19

Human Aggrecan

Ezrin

Radixin

Moesin

Die Erfindung betrifft:

1. Werkzeuge zur Diagnostik, molekularen Definition und Therapieentwicklung chronischer entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen beim Menschen unter Verwendung der Sequenzen einzelner Gene, einer Auswahl von Genen oder aller Gene, die in der Tabelle 1 genannt sind, sowie der Gene die für die Proteine, die in der Tabelle 2 genannt sind, codieren.
2. Werkzeuge nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Gensequenzen einbeziehen, die in ihrer Sequenz identisch zu den in der Tabelle 1 genannten Genen bzw. zu den Genen, die für die in der Tabelle 2 genannten Proteine codieren, sind oder mindestens 80% Sequenzidentität in den Protein-kodierenden Abschnitten besitzen.
3. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie Sequenzabschnitte oder Teilsequenzen einbeziehen, die in ihrer Sequenz identisch sind zu den in der Tabelle 1 genannten und unter Anspruch 2 fallenden Genen, oder eine Sequenzidentität von mindestens 80% zu den entsprechenden Abschnitten der genannten Gene besitzen.
4. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung eines
 - 4.1. High-Throughput Verfahrens der (Micro-) Array-Hybridisierung
 - 4.2. High-Throughput Verfahrens mit Techniken der Polymerase-Ketten-Reaktion zur (Semi-) Quantifizierung
 beruhen.
5. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung einer markierten Patientenprobe und einer zweiten unterschiedlich markierten Kontrollprobe zur vergleichenden Doppel-Hybridisierung an einen (Micro-) Array zusammen mit der Patientenprobe (rot/grün Vergleichs-Hybridisierung) beruhen.
6. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 für diagnostische Zwecke, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung einzelner, einer Auswahl oder aller aus den Gensequenzen in Anspruch 1 bis 3 abgeleiteten Proteine bzw. Peptide beruhen.
7. Werkzeuge nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung einzelner Proteine, einer Auswahl von Proteinen oder aller Proteine, die in der Tabelle 2 genannt sind, beruhen.
8. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung von Teilsequenzen einzelner Proteine, einer Auswahl von Proteinen oder aller Proteine, die in der Tabelle 1 genannt sind, beruhen.
9. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie Proteinen oder Protein-Teilsequenzen einbeziehen, die in ihrer Sequenz identisch zu den in der Tabelle 1 abgeleiteten Proteinen oder den in der Tabelle 2 genannten Proteinen sind oder mindestens 80% Sequenzidentität besitzen.
10. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung eines
 - 10.1. High-Throughput Verfahrens in der Protein-Expressionsanalytik (hochauflösende, zweidimensionale Protein-Gelelektrophorese, MALDI-Techniken)
 - 10.2. High-Throughput Verfahrens in der Protein-Spotting Technik (Protein Arrays) zum Screening von Autoantikörpern als diagnostisches Werkzeug für entzündliche

Gelenkerkrankungen und andere entzündliche, infektiöse oder tumoröse Erkrankungen beim Menschen

10.3. von High-Throughput Verfahren in der Protein-Spotting Technik (Protein Arrays) zum Screening von autoreaktiven T-Zellen als diagnostisches Werkzeug für entzündliche Gelenkerkrankungen und andere entzündliche, infektiöse oder tumoröse Erkrankungen beim Menschen

10.4. von Nicht-High-Throughput Verfahren in der Protein-Spotting Technik zum Screening von autoreaktiven T-Zellen als diagnostisches Werkzeug für entzündliche Gelenkerkrankungen und andere entzündliche, infektiöse oder tumoröse Erkrankungen beim Menschen beruhen.

11. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung von Antikörpern, die spezifisch für Proteine oder Teilsequenzen sind, die unter den Ansprüchen 6 bis 9 aufgeführt sind, beruhen.

12. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung der entsprechenden homologen Sequenzen einer anderen Spezies zur Analytik in Tierexperimenten oder zur Diagnostik bei Tieren mit entzündlichen Gelenkerkrankungen und anderen entzündlichen, infektiösen oder tumorösen Erkrankungen beruhen.

13. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 11 als diagnostische Werkzeuge zum Nachweis genetischer Veränderungen (Mutationen) in den unter Anspruch 1 bis 3 genannten Genen oder deren Regulationssequenzen (Promotor, Enhancer, Silencer, spezifische Sequenzen für die Bindung weiterer regulatorischer Faktoren).

14. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 11 und 13 zum Nachweis genetischer Veränderungen (Mutationen) in den Genen oder deren Regulationssequenzen (Promotor, Enhancer, Silencer, spezifische Sequenzen für die Bindung weiterer regulatorischer Faktoren), die für die in der Tabelle 2 genannten Proteine codieren.

15. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur molekularen Definition entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen beim Menschen unter Verwendung der in Anspruch 1-3 benannten Gene, DNA-Sequenzen oder davon abgeleitete Proteine oder Peptide sowie der Proteine und Protein-Teilsequenzen aus Anspruch 6 bis 9 oder den dafür codierenden Gensequenzen.

16. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 zum Therapie-Entscheid entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen beim Menschen unter Verwendung der in Anspruch 1-3 benannten Gene, DNA-Sequenzen oder davon abgeleitete Proteine oder Peptide.

17. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Verlaufskontrolle/Therapiekontrolle entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen beim Menschen unter Verwendung der in Anspruch 1-3 benannten Gene, DNA-Sequenzen oder davon abgeleitete Proteine oder Peptide.

18. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 als molekulare Werkzeuge zur Entwicklung von Therapiekonzepten, die die direkte oder indirekte Beeinflussung der Expression der in Anspruch 1-3 benannten Gene oder Gensequenzen beinhalten.

19. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 zur Entwicklung von Therapiekonzepten, die die direkte oder indirekte Beeinflussung der Expression der in Anspruch 6 bis 9 benannten Proteine oder Protein-Teilsequenzen beinhalten.

20. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 19 zur Entwicklung von Therapiekonzepten, die die direkte oder indirekte Beeinflussung der autoreaktiver T-Zellen gerichtet gegen die in Anspruch 8-11 benannten Proteine oder Protein-Teilsequenzen beinhalten.

21. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 20 zur Beeinflussung der biologischen Wirkung der aus den in Anspruch 1-3 benannten Gensequenzen abgeleiteten Proteine.

22. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 21 zur Beeinflussung der unmittelbaren molekulären Regelkreise, in die die in Anspruch 1-3 benannten Gene und davon abgeleiteten Proteine eingebunden sind.

23. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 22 zur Entwicklung von Therapiekonzepten unter Design und Verwendung von Interpretationsalgorithmen, die die genannten Gene und Sequenzen und deren Regulationsmechanismen verwenden, um Therapiekonzepte, -wirkungen, -optimierungen oder Krankheitsprognosen erkennen zu lassen oder vorauszusagen.

24. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 22 zur Entwicklung von biologisch wirksamen Medikamenten (Biologicals) unter Verwendung von Genen, Gensequenzen, Regulation von Genen oder Gensequenzen, oder unter Verwendung von Proteinen, Proteinsequenzen, Fusionsproteinen nach Ansprüchen 1 bis 3 und 6 bis 9 oder unter Verwendung von Antikörpern oder autoreaktiven T-Zellen nach Ansprüchen 10-14.

25. Verwendung von Werkzeugen nach den Ansprüchen 1 bis 24 zur

25.1. Untersuchung von Blutproben oder Gewebeproben in der medizinischen Diagnostik

25.2. Anwendung in der Analytik nach Beispiel 1

25.3. Anwendung für für Therapiekonzepte nach Beispiel 2.

Anwendungsbeispiele

Beispiel 1: Anwendung in der Analytik

- Diagnosestellung der chronischen Gelenkerkrankungen anhand molekularer Veränderungen
- Charakterisierung der chronischen Gelenkerkrankungen anhand molekularer Veränderungen
- Ableitung ätiologischer Pathogenitätsprinzipien bei bislang unklaren chronisch entzündlichen Erkrankungen

Beispiel 2: Anwendung für Therapiekonzepte:

- Gentherapie,
- Biologicals,
- Chemicals,
- Agonisten,

- Antagonisten (Ribozym, Antisens-RNA, lösliche Rezeptoren, etc.),
- Triggerung entsprechender Rezeptoren,
- Hemmung der Rezeptoren,
- Verwendung löslicher Rezeptoren zur Hemmung löslicher Signalvermittler,
- aus den Sequenzen abgeleitete Peptide, mutierte Proteine, mutierte Peptide oder Fusionsproteine (abgeleitete Peptide / Proteinbruchstücke fusioniert an Antikörperfragmente)

Begriffsdefinitionen:

- Array
- Array-Hybridisierung
- High-Throughput Technologie
- Patientenprobe
- Kontrollprobe
- Polymerase-Ketten-Reaktion und (Semi-) Quantifizierung
- representational difference analysis (Ref angeben)
- unmittelbare molekulare Regelkreise: unter den molekulären Regelkreisen eines Genprodukts sind zu verstehen 1) das Genprodukt induzierende Botenstoffe, 2) dazugehörige Rezeptoren, 3) intrazelluläre Botenstoffe und Promotorbindungsmoleküle, die die Expression des Genprodukts bewirken, 4) durch das Genprodukt unmittelbar nachgeschaltete Effektormoleküle, die selbst z.B. Botenstoffe, Enzyme oder Matrixbestandteile sein können.
- MALDI-Techniken
- hochauflösende, zweidimensionale Protein-Gelelektrophorese

Patentansprüche

1. Werkzeuge zur Diagnostik, molekularen Definition und Therapieentwicklung chronischer entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen beim Menschen unter Verwendung der Sequenzen einzelner Gene, einer Auswahl von Genen oder aller Gene, die in der Tabelle 1 genannt sind, sowie der Gene die für die Proteine, die in der Tabelle 2 genannt sind, codieren.
2. Werkzeuge nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Gensequenzen einbeziehen, die in ihrer Sequenz identisch zu den in der Tabelle 1 genannten Genen bzw. zu den Genen, die für die in der Tabelle 2 genannten Proteine codieren, sind oder mindestens 80% Sequenzidentität in den Protein-kodierenden Abschnitten besitzen.
3. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie Sequenzabschnitte oder Teilsequenzen einbeziehen, die in ihrer Sequenz identisch sind zu den in der Tabelle 1 genannten und unter Anspruch 2 fallenden Genen, oder eine Sequenzidentität von mindestens 80% zu den entsprechenden Abschnitten der genannten Gene besitzen.
4. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung eines
 - 4.1. High-Throughput Verfahrens der (Micro-) Array-Hybridisierung

4.2. High-Throughput Verfahrens mit Techniken der Polymerase-Ketten-Reaktion zur (Semi-) Quantifizierung beruhen.

5. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung einer markierten Patientenprobe und einer zweiten unterschiedlich markierten Kontrollprobe zur vergleichenden Doppel-Hybridisierung an einen (Micro-) Array zusammen mit der Patientenprobe (rot/grün Vergleichs-Hybridisierung) beruhen.

6. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 für diagnostische Zwecke, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung einzelner, einer Auswahl oder aller aus den Gensequenzen in Anspruch 1 bis 3 abgeleiteten Proteine bzw. Peptide beruhen.

7. Werkzeuge nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung einzelner Proteine, einer Auswahl von Proteinen oder aller Proteine, die in der Tabelle 2 genannt sind, beruhen.

8. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung von Teilsequenzen einzelner Proteine, einer Auswahl von Proteinen oder aller Proteine, die in der Tabelle 1 genannt sind, beruhen.

9. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie Proteinen oder Protein-Teilsequenzen einbeziehen, die in ihrer Sequenz identisch zu den in der Tabelle 1 abgeleiteten Proteinen oder den in der Tabelle 2 genannten Proteinen sind oder mindestens 80% Sequenzidentität besitzen.

10. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung eines

10.1. High-Throughput Verfahrens in der Protein-Expressionsanalytik (hochauflösende, zweidimensionale Protein-Gelelektrophorese, MALDI-Techniken)

10.2. High-Throughput Verfahrens in der Protein-Spotting Technik (Protein Arrays) zum Screening von Autoantikörpern als diagnostisches Werkzeug für entzündliche Gelenkerkrankungen und andere entzündliche, infektiöse oder tumoröse Erkrankungen beim Menschen

10.3. von High-Throughput Verfahren in der Protein-Spotting Technik (Protein Arrays) zum Screening von autoreaktiven T-Zellen als diagnostisches Werkzeug für entzündliche Gelenkerkrankungen und andere entzündliche, infektiöse oder tumoröse Erkrankungen beim Menschen

10.4. von Nicht-High-Throughput Verfahren in der Protein-Spotting Technik zum Screening von autoreaktiven T-Zellen als diagnostisches Werkzeug für entzündliche Gelenkerkrankungen und andere entzündliche, infektiöse oder tumoröse Erkrankungen beim Menschen beruhen.

11. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung von Antikörpern, die spezifisch für Proteine oder Teilsequenzen sind, die unter den Ansprüchen 6 bis 9 aufgeführt sind, beruhen.

12. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf der Verwendung der entsprechenden homologen Sequenzen einer anderen Spezies zur Analytik in

Tierexperimenten oder zur Diagnostik bei Tieren mit entzündlichen Gelenkerkrankungen und anderen entzündlichen, infektiösen oder tumorösen Erkrankungen beruhen.

13. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 11 als diagnostische Werkzeuge zum Nachweis genetischer Veränderungen (Mutationen) in den unter Anspruch 1 bis 3 genannten Genen oder deren Regulationssequenzen (Promotor, Enhancer, Silencer, spezifische Sequenzen für die Bindung weiterer regulatorischer Faktoren).

14. Werkzeuge nach den Ansprüchen 6 bis 11 und 13 zum Nachweis genetischer Veränderungen (Mutationen) in den Genen oder deren Regulationssequenzen (Promotor, Enhancer, Silencer, spezifische Sequenzen für die Bindung weiterer regulatorischer Faktoren), die für die in der Tabelle 2 genannten Proteine codieren.

15. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur molekularen Definition entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen beim Menschen unter Verwendung der in Anspruch 1-3 benannten Gene, DNA-Sequenzen oder davon abgeleitete Proteine oder Peptide sowie der Proteine und Protein-Teilsequenzen aus Anspruch 6 bis 9 oder den dafür codierenden Gensequenzen.

16. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 zum Therapie-Entscheid entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen beim Menschen unter Verwendung der in Anspruch 1-3 benannten Gene, DNA-Sequenzen oder davon abgeleitete Proteine oder Peptide.

17. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Verlaufskontrolle/Therapiekontrolle entzündlicher Gelenkerkrankungen und anderer entzündlicher, infektiöser oder tumoröser Erkrankungen beim Menschen unter Verwendung der in Anspruch 1-3 benannten Gene, DNA-Sequenzen oder davon abgeleitete Proteine oder Peptide.

18. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 als molekulare Werkzeuge zur Entwicklung von Therapiekonzepten, die die direkte oder indirekte Beeinflussung der Expression der in Anspruch 1-3 benannten Gene oder Gensequenzen beinhalten.

19. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 zur Entwicklung von Therapiekonzepten, die die direkte oder indirekte Beeinflussung der Expression der in Anspruch 6 bis 9 benannten Proteine oder Protein-Teilsequenzen beinhalten.

20. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 19 zur Entwicklung von Therapiekonzepten, die die direkte oder indirekte Beeinflussung der autoreaktiver T-Zellen gerichtet gegen die in Anspruch 8-11 benannten Proteine oder Protein-Teilsequenzen beinhalten.

21. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 20 zur Beeinflussung der biologischen Wirkung der aus den in Anspruch 1-3 benannten Gensequenzen abgeleiteten Proteine.

22. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 21 zur Beeinflussung der unmittelbaren molekularen Regelkreise, in die die in Anspruch 1-3 benannten Gene und davon abgeleiteten Proteine eingebunden sind.

23. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 22 zur Entwicklung von Therapiekonzepten unter Design und Verwendung von Interpretationsalgorithmen, die die genannten Gene und Sequenzen und deren Regulationsmechanismen verwenden, um Therapiekonzepte, -wirkungen, -optimierungen oder Krankheitsprognosen erkennen zu lassen oder vorausszusagen.

24. Werkzeuge nach den Ansprüchen 1 bis 5 und 18 bis 22 zur Entwicklung von biologisch wirksamen Medikamenten (Biologicals) unter Verwendung von Genen, Gensequenzen, Regulation von Genen oder Gensequenzen, oder unter Verwendung von Proteinen, Proteinsequenzen, Fusionsproteinen nach Ansprüchen 1 bis 3 und 6 bis 9 oder unter Verwendung von Antikörpern oder autoreaktiven T-Zellen nach Ansprüchen 10-14.

25. Verwendung von Werkzeugen nach den Ansprüchen 1 bis 24 zur

25.1. Untersuchung von Blutproben oder Gewebeproben in der medizinischen Diagnostik

25.2. Anwendung in der Analytik nach Beispiel 1

25.3. Anwendung für für Therapiekonzepte nach Beispiel 2.